Über die Pleomorphie des Basalzellencarcinoms.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Kiroku Mizokuchi

aus

Japan.

WÜRZBURG

Paul Scheiners Buchdruckerei

1908.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr Prof. Dr. *Borst.*

Wie bekannt, beschreibt *Krompecher*[1]) unter dem Namen Basalzellenkrebs eine besondere Form von Carcinomen der Haut speziell der Gesichtshaut, die von der Basalzellen- oder Fusszellenschicht des rete Malpighii entstehen und morphologisch von dem bis dahin bekannten Schema eines Plattenepithelzellenkrebses abweichen; nach ihm sind diese Epithelgeschwülste dadurch gekennzeichnet, dass hier blos die zylindrische Schicht des Stratum Malpighii wuchert, die Epithelzellen konstant ihren embryonalen Charakter beibehalten, und so die Zapfen, Nester, Schläuche und Cysten der Geschwulst lediglich aus länglichen, zylinderartigen Zellen bestehen, welche intensiv gefärbt werden; infolge der Durchkreuzung dieser spindelartigen, zu Strängen angeordneten Zellen in den verschiedensten Richtungen kommen bei starker Vergrösserung oft Bilder zu Gesicht, die denen eines Spindelzellensarkoms auffallend ähnlich erscheinen. Innerhalb der Nester oder Zapfen ist keine Verhornung oder Perlkugelbildung anzutreffen. Das mikroskopische Bild dieser Carcinome wechselt, je nachdem durch massenhafte Wucherung der Zylinderzellenschicht einfache solide Zapfen, Nester oder zu Folge der Wucherung derselben in Form einzelliger Epithelverbände gyrusartig gefaltete, oft meanderbandartige Bildungen oder Schläuche und Cysten entstehen. *Krompecher* stellt nach den mikroskopischen Bildern sechs Typen des Basalzellen-

---

[1]) Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie. 28. Bd. 1900 und der Basalzellenkrebs. Jena 1904.

carcinoms auf. Bei dem ersten Typus wuchert die Zylinderzellenschicht in Form solider, mehr oder weniger dicker Zapfen in die Tiefe, welche sich vielfach verzweigen, miteinander anastomosieren, oft zugespitzte styloide Ausläufer oder flaschenförmige Kolben entsenden. Beim zweiten Typus wuchern die zylindrischen Zellen des Stratum Malpighii in Gestalt einreihiger Epithelverbände, versenken sich als solche in das Cutisgewebe und bilden hier vielfache, verschiedengrosse, gyrusähnliche Falten. Wenn die Falten von den Epithelfeldern ganz dicht aneinander gelagert sind und das zwischen ihnen gelegene Bindegewebe hyalin entartet, so bekommt man oft Bilder zu Gesicht, wo innerhalb anscheinlich regellos gelagerter länglicher Zellen hyaline Kugeln und Stränge ersichtlich sind, die grösstenteils als hyalin entartete Geschwulstzellen aufgefasst wurden, in Wirklichkeit aber nichts weiter, als zwischen den Falten zurückgebliebene hyalin entartete, im Schnitt quer oder länglich getroffene Bindegewebsbündel sind. Bei einem dritten Typus stülpt sich das gewucherte Zylinderepithel des Stratum Malpighii in Form diffuser oder zu Guirlanden angeordneter Falten drüsenförmig in die Cutis ein und bildet verschiedenartig weite und verschieden gestaltete Spalten, Schläuche und Röhren.

Bei einem vierten Typus, der im übrigen dem Typus III gleicht, findet man ausser den Schläuchen, Röhren, ovale, runde oder vielgestaltige Cysten, deren Wandung der der Schläuche entspricht, aus Zylinderzellen besteht, die oft faltenartige Anordnung und hyaline Stellen aufweisen und im Lumen dieselben talgartigen nekrotischen Massen wie die Schläuche enthalten. Bei einem fünften Typus stülpt sich das verhornte Epithel der Oberhaut mit in die Schläuche und Cysten ein und füllt dasselbe mehr oder weniger ganz aus. Die Grenze zwischen der Zylinderzellenschicht, welche eben die Wandung der Schläuche und Cysten bildet, und der verhornten Epithelschicht ist

meist ganz scharf, ja stellenweise sind beide Schichten durch einen, wahrscheinlich wegen artifizieller Schrumpfung entstandenen mehr oder weniger breiten Spalt voneinander getrennt. Bei einem sechsten Typus beschreibt *Krompecher* endlich eine Form, bei der Schläuche und Cysten gebildet werden, deren Wand aus zylindrischen Zellen besteht, und bei denen sich die Wand der Cysten nach Art von Ovarialcystomen teils papillär in das Lumen teils handschuhfingerartig in das Bindegewebe einstülpt. Es entstehen so zierliche Bilder, bei denen grössere Cysten kleinere Cysten oder weggeschnittene papilläre Bildungen in ihrem Lumen enthalten, während die Cysten selbst mit verhorntem Epithel oder talgartigen Massen erfüllt sind. *Krompecher* erwähnt dann ferner, dass bei einzelnen derartigen Geschwülsten die obenerwähnten Typen sich in der mannigfaltigsten Weise kombinieren können. Als Ausnahme führt er dann weiter an, dass sich das Bild eines gewöhnlichen Hornkrebses mit dem obenbeschriebenen Geschwulsttypus vergesellschaften kann. (cf. unseren unten angeführten Fall.) Als weitere Charakteristika für die von *Krompecher* beschriebenen Epithelialgeschwülste sind die sekundären Veränderungen des Bindgewebes, das meist gewuchert, zellreich, besonders an der Grenze des Tumors kleinzellig infiltriert ist und stellenweise hyalin oder myxomatös entartet, anzuführen. Im Gegensatz zu den verhornenden Plattenepithelzellenkrebses sieht *Krompecher* das eigenartige der von ihm beschriebenen Gruppen von Epithelialgeschwülsten darin, dass bei fortgesetzter Wucherung der Zylinderzellen des Stratum Malpighii immer wieder blos längliche, seltener ovale und nie polygonale Stachelzellen, Riffzellen und verhornende Zellen gebildet werden, die Epithelzellen demnach ihren embryonalen Charakter konstant bewahren, und dass durch Wucherung der Zylinderzellen, oft in Form einzelliger Epithelverbände, eigenartige Falten, gyrusähnliche Bildungen zu Stande kommen, die oft zu einer regelmässigen Wandschicht angeordnete

Schläuche und Cysten verschiedenster Art bilden. *Krompecher* glaubt speziell in Hinblick auf die Schläuche- und Cystenbildung in den gewucherten Zellmassen, wobei die Schläuche und Cysten in ihrem Längsdurchmesser senkrecht zur Oberfläche stehen, selbs oft eine talgartige Masse enthalten, und die Zylinderzellenschicht ihre oft dicken Wandungen stellenweise direkt in die Zylinderschicht des Stratum Malpighii übergeht, die Ansicht aufstellen zu dürfen, dass diese Carcinome von den Ausführungsgängen der Drüsen speziell der Talgdrüsen entstehen, respektive ausgehen. *Krompecher* schlägt für die histologisch scharf begrenzte Gruppe von oberflächlichen Epithelgeschwülsten eine Nomenclatur auf morphologischer Basis vor und nennt sie nach der Gestalt der Zellen als spindelzellige Krebse, „Carcinoma epitheliale striocellulare“ nach dem Fehlen der Verhornung als „Carcinoma epitheliale akeratodes“ und der Drüsenähnlichkeit nach als drüsenähnlichen Oberflächenkrebs „Carcinoma epitheliale adenoides“. Er ist sich jedoch bewusst, dass keine dieser Bezeichnungen in jeder Hinsicht entspricht, auch auf histogenetischer Basis glaubt er eine völlig genügende Benennung nicht ausfindig machen zu können, indem ihm der Name „Carcinoma epitheliale zylindrocellulare“, welcher besagen soll, dass der Krebs von der Zylinderzellenschicht des Stratum Malpighii ausgeht oder „Carcinoma epitheliale embryonale“ in Anbetracht, dass die Zylinderzellenschicht die jüngste, gleichsam embryonale Zellschicht bildet, zu Missverständnissen Veranlassung zu geben scheint. Basalzellenkrebs scheint ihm als vulgärer Ausdruck am geeignetsten.

In der vor der *Krompecher*'schen Arbeit vorliegenden Literatur finden sich einige Arbeiten, in denen Tumoren als Endotheliome beschrieben werden, die nach der von ihnen gegebenen Beschreibung wohl als Basalzellenkrebse aufzufassen und in ihrer Histogenese demnach verkannt worden sind. Ich führe dieselben hier kurz an. So findet

sich in einer Arbeit von *Braun*[1]) unter der Diagnose „Endotheliome der Haut" die Beschreibung von Geschwülsten, die unserer heutigen Auffassung nach als „Basalzellencarcinom" angesprochen werden müssen. *Braun* schildert dort pilzförmige Tumoren der Haut, die nach einer gewissen Zeit des Bestehens Neigung zu oberflächlichem ulcerösem Zerfall erkennen lassen. Es handelt sich dabei um eine subepithelial zur Entwicklung gelangte Geschwulstbildung, welche das Epithel unter äusserster Verdünnung und Abflachung der Papillen verdrängt. Mikroskopisch besteht die Geschwulst aus ausserordentlich grossen kompakten Alveolen und Zellsträngen mit kolben- und flaschenförmigen Ausbuchtungen und einigen spitzen Ausläufern. Diese, zwar scharf, aber nicht durch eine besondere Schicht gegen das Stroma begrenzte Gebilde sind angefüllt mit Zellen, welche soweit sie wandständig sind, nicht selten Form und Anordnung der Zylinderepithelien annehmen. Im Innern der Alveolen aber haben die Zellen eine unregelmässigere, scheinbar spindelförmige Gestalt und durchflechten sich in eigentümlicher Weise, ähnlich wie es die Zellen eines Spindelzellensarkoms tun. Ausserordentlich häufig ordnen sie sich zu typischen, niemals verhornenden, aber zuweilen eine Art hyaliner Degeneration eingehenden Perlkugeln, und einzelne der Alveolen enthalten fast ausschliesslich und dicht gedrängt diese Gebilde. Wesentlich ist, dass ein Zusammenhang mit epithelialen Gebilden (Haarbälgen, Talg- und Schweissdrüsen) nicht nachzuweisen ist. Das Stroma der Neubildung ist fibrilläres Bindegewebe, das starke Tendenz zu hyaliner Entartung zeigt. Klinisch charakterisieren sich die von *Braun* beschriebenen Geschwülste als gutartige Neubildungen, die jedoch nach Exstirpation starke Fähigkeit regionärer Recidivierung erkennen lassen. Lymphdrüseninfektion und Metastasen machen sie selten. Im

---

[1]) Langenbeck's Archiv f. klinische Chirurgie. 23. Bd. 1892.

Gegensatz zu dem verhornenden Plattenepithelkrebs, dem Cancroid, bevorzugen sie die Übergangsstellen von Haut und Schleimhaut nicht, wachsen meist langsamer und zeigen weniger Neigung mit den Nachbargebilden zu verwachsen.

Auch die Geschwülste, die *Mulert*[1]) unter dem Titel „ein Fall von multiplen Endotheliomen der Kopfhaut“ beschreibt, müssen auf Grund der von ihm gegebenen Schilderung als Basalzellencarcinome angesprochen werden. Hier wurde die Hauptmasse der Tumoren aus alveolär und plexiform gebauten Geschwultmassen gebildet, die aus dicht aneinander liegenden Zellen zusammengesetzt waren. Die peripheren Zellen der Geschwulstalveolen zeigten zylindrische Form, die innern waren spindelförmig und unregelmässig gestaltet, eine weitgehende hyaline Entartung des Stromas war zu konstatieren. Es fanden sich im *Mulert*'schen Fall reichlich hyaline Kugeln im Innern der Geschwulstalveolen, um die zylindrisch gestaltete Zellen in zirkulärer Lage angeordnet waren, sodass drüsenartige Gebilde resultierten. Ein Zusammenhang der Geschwulstmassen mit Anhaltsgebilden der Haut war zicht zu konstatieren. Wegen des Fehlens der für die Plattenepitheliome sprechenden Charakteristika der Protoplasmafaserung, der mangelnden Verhornung, und der starken Ausdehnung der hyalinen Entartung des Stromas hält sich *Mulert* für berechtigt, eine epitheliale Genese der Tumoren auszuschliessen und sie als Endotheliome anzusprechen.

Dasselbe, wie für den *Mulert*'schen Fall, gilt für die von *Pupovak*[2]) beschriebenen Tumoren; hier handelt es sich um submucös gelagerte Geschwülste der Unterlippe, des Gaumens und der Wange, die als gemeinsames morphologisches Merkmal eine eigentümliche Anordnung der Geschwulstzellen zu Strängen, die ein Flechtwerk bildeten, aufwiesen. Die Zellen waren der Hauptmasse

---

[1]) Langenbeck's Archiv für klin. Chirurgie. 54. Band. 1897.

[2]) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 49. Band. 1898.

nach von spindelförmiger Gestalt; drüsenähnliche Formationen in dem Tumor kamen dadurch zu Stande, dass hyaline rundliche Massen von peripheren mehr zylindrisch gebauten Schichten der Tumormassen umschlossen wurden. Bei allen drei Tumoren fand sich eine hyaline Entartung des Stromas. Auch die von *Tanaka*[1]) publizierten Fälle von Endotheliomen der Haut charakterisieren sich auf Grund der von dem Autor gegebenen Schilderung als Basalzellencarcinome; sie werden als pilzförmige Tumoren beschrieben, von denen einige oberflächliche Ulceration zeigten. Mikroskopisch erwiesen sie sich als Geschwülste, die aus einem Stroma von derben straffen Bindegewebe bestanden, mit darin eingebetteten Zellgruppen und Strängen. Die Dicke der Zellstränge variierte sehr. Die Stränge selbst verliefen geschlängelt, anastomosierten mit einander und boten bei der Betrachtung so ein echt plexiformes Bild. Die einzelnen Zellen der Stränge waren gross, meist polygonal mit grossen Zellleibern und ebensolchen Kernen. Innerhalb der Zellstränge fanden sich hyaline Kugeln. Die Haarwurzeln, Schweissdrüsen und Talgdrüsen innerhalb des Tumors zeigten normale histologische Verhältnisse; Epithelwucherung fand sich an ihnen nicht.

Nach *Krompecher* haben sich dann noch eine ganze Reihe von Autoren mit dem Basalzellencarcinom beschäftigt; als erster wäre hier *Borrmann*[2]) zu nennen; dieser schliesst sich zwar der Ansicht *Krompecher*'s bezüglich der epithelialen Genese dieser Geschwülste an, wendet sich aber gegen den in der Arbeit *Krompecher*'s gemachten Versuch, sie von der untersten Schicht des Oberflächenepithels, von den Basalzellen abzuleiten. Er sagt, er sei früher der gleichen Meinung gewesen, habe dies auch in einem zusammenfassendem Referat über Sarkom und

---

[1]) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 51. Band. 1899.

[2]) Zeitschrift für Krebsforschung, redigiert von Hansemann und Meyer. II. Band. I. und II. Heft. 1904.

Endotheliom (Lubarsch-Ostertags Erg. Jahrgang 7, S. 874) ausgesprochen. Später habe er sich jedoch auf Grund weiterer Untersuchungen von dem Unrichtigen seiner Auffassung überzeugt. Den Versuch, die Tumoren aus der sogenannten Basalzellenschicht abzuleiten, müsse er als völlig missglückt ansehen. Er habe dies nie beobachtet, vielmehr immer gefunden, dass es sich bei diesen Tumoren überall da, wo Carcinommassen mit dem Oberflächenepithel zusammenhängen, um sekundäre Vereinigungen von unten her handle. Wo die Geschwülste dagegen klein genug gewesen seien — 1 mm im Durchmesser und kleiner — um noch etwas über ihren Ausgangspunkt erkennen zu lassen, wäre ein Zusammenhang weder mit der Oberfläche noch mit einem Anhangsgebilde derselben zu erkennen gewesen, sondern sie seien aus einem im Corium liegenden Epithelhaufen hervorgegangen. Dieser Epithelhaufen ist nach der Ansicht *Borrmann*'s embryonal abgesprengt; und es wachsen nach seiner Ansicht diese kleinsten Zellbezirke von vorneherein selbständig, zunächst expansiv, später infiltrierend. Oft genug wachsen sie auch dauernd expansiv und führen dann zu jenen fast kugeligen, stark prominenten, oft sehr grossen Tumoren, die von intakter Haut überzogen sein können. Im übrigen stimmt *Borrmann* mit *Krompecher* überein. Die Zellen dieser Tumoren haben die grösste Ähnlichkeit mit den Retezellen, vor allem aber mit den Zellen der Haarwurzelscheiden und den nicht völlig ausdifferenzierten Hautdrüsenanlagen. Die Zellen dieser Krebse sind vorwiegend spindlig, haben dunkel gefärbte Kerne, liegen sehr dicht und zeigen keine Intercellularbrücken. Sie schichten sich häufig konzentrisch, zeigen aber nur äusserst selten eine Andeutung von Verhornung. *Borrmann* sah es bei 80 Fällen nur zweimal und auch hier höchst mangelhaft. Die Hornmassen färbten sich z. B. nicht nach der von *Ernst* angegebenen Methode (Gram). Immerhin kommt ein Ansatz zur Hornbildung vor. Alles, was *Krompecher* für im Zentrum der Krebs-

körper gelegene, oft mit dem Oberflächenhorn zusammenhängende parakeratotische Massen anspricht, sind nach der Meinung *Borrmann's* nur Reste von Horn und abgeschilfertem Epithel, die in Ausführungsgängen und Haarbälgen stecken. Letztere sind vom Carcinom umwachsen und oft auf ein Minimum kromprimiert und somit liegen die Hornmassen im Zentrum der Krebskörper. Nach *Borrmann* färben sie sich nicht typisch, mit Hämalaun nur blassbläulich. Sie sehen histologisch nicht aus wie Horn, sondern wie cholesteatomähnliche Massen. *Borrmann* hält den Namen Retezellen-, Basalzellencarcinom nicht für richtig, weil die Tumoren gar nicht von den genannten Zellen ausgehen. Auch der Name „Carcinoma akeratodes" im Hinblick auf den Mangel an Hornbildung scheint *Borrmann* deshalb nicht angängig, weil Spuren von Horn vorkommen. Er schlägt deshalb den einfachen Namen Coriumcarcinom vor, der nichts weiter sagt, als dass diese Carcinome ihren Sitz im Corium haben, im Gegensatz zum Plattenepithelzellenkrebs, der aus dem Oberflächenepithel hervorgeht. *Borrmann* glaubt durch seine umfassenden Untersuchungen den Beweis geliefert zu haben, dass die Coriumcarcinome sämtlich unter der Epidermis entstehen und zwar, weil er einerseits bei allen Tumoren dieser Gattung, die noch sehr klein (bis zu $^1/_3$ mm Durchmesser und darunter) und somit in ihren ersten Anlagen waren, den Nachweis geliefert hat, dass sie tatsächlich unter der Epidermis lagen, und zweitens weil es eine grosse Anzahl dieser Carcinome gibt, die expansiv wachsen, die Haut empordrängen, ohne mit ihr zusammenzuhängen, und noch bei einer beträchtlichen Grösse als selbständige Gebilde unter der Haut liegen; drittens, weil bei vielen dieser Tumoren, die infiltrativ wachsen und mit dem Oberflächenepithel in Berührung kommen, nirgends eine Stelle zu finden ist, die als Ausgangspunkt aufgefasst werden kann, dass vielmehr überall eine sekundäre Vereinigung der Krebszüge mit dem Epithel von unten her

stattgefunden hat; viertens weil diese Carcinome morphologisch zu solchen überleiten, die mehr drüsenähnlichen Bau zeigen und ebenfalls in keinem Zusammenhang mit der Oberfläche stehen.

Borrmann hält es somit für sehr wahrscheinlich, dass in der Zeit sowohl des Gesichtsspaltenschlusses als auch der Entwicklung der Anhangsgebilde der Haut durch Oberflächeneinstülpungen infolge irgend welcher Störungen Epithelinseln abgeschnürt werden, die je nach ihrem Differenzierungsstadien, in dem sie isoliert werden, dem Plattenepithel oder schon dem Drüsenepithel näher stehen und somit morphologisch bei ihrer Weiterentwicklung verschiedenen Bau zeigen werden. *Borrmann* hat bei seinem grossen Material, das noch sehr viele kleinste Carcinome aufwies, kein einzigesmal beobachten können, dass diese sogenannten Retezellencarcinome aus dem Oberflächenepithel entstanden wären, und hält dieses überhaupt nicht für möglich. Er beruft sich hiebei auf *Hansemann*, der die *Krompecher*'sche Ansicht, dass bei Wucherung der Basalzellenschicht allein es zu schlauchförmigen Krebsen komme, bei Mitbeteiligung des Rete Malpighii aber Cancroide entständen, auch deswegen bekämpft, weil dies den Anschein erwecke, als ob die Basalschicht und das Rete aus zwei verschiedenen Zellarten zusammengesetzt seien, während doch in Wirklichkeit das zweite aus dem ersten hervorginge. Als das Wesentlichste seiner Anschauung über Basalzellencarcinome bezeichnet *Borrmann*, dass er solche mit oder ohne „adenoiden" Typus für Gebilde hält, die aus embryonal verlagerten Oberflächenepithelien hervorgegangen sind. Die Morphologie dieser Geschwülste hält er lediglich bedingt durch das fötale Differenzierungsstadium, das die Zellen gerade erreicht hatten zu der Zeit, als sie isoliert wurden.

In der neueren Zeit hat sich dann *Coenen* [1]) des mehrfachen mit den Basalzellencarcinomen beschäftigt, ohne

[1]) Berliner klinische Wochenschrift. 1907. Nr. 21.

jedoch für die Frage neuere Gesichtspunkte zu bringen. Im Anschluss an eine Arbeit von ihm „die geschichtliche Entwicklung der Lehre vom Basalzellenkrebs“ [1]) entwickelte sich eine Polemik zwischen *Hansemann* und *Krompecher*, in der *Hansemann* [2]) das seiner Meinung nach Unrichtige der *Krompecher*'schen Nomenklatur bekämpft. Es habe keinen Zweck, dieser Form der Krebse einen besonderen Namen zu geben, weil alle Epidermiskrebse von den Basalzellen ihren Ausgang nehmen. Wenn es Krebse geben würde, die von den höheren Schichten der Epidermis ausgingen, und andere, die nur von den Basalschichten ausgingen, so würde eine solche besondere Bezeichnung einen Zweck haben. Da aber die höheren Schichten der Epidermis metamorphosierte und nicht mehr zu weiterer Wucherung fähige Derivate der Basalzellen seien, so müssten notwendigerweise sämtliche Epidermiskrebse von den Basalzellen ausgehen. Auch das Verdienst *Krompecher*'s, diese Geschwülste auf eine epitheliale Genese zurückgeführt zu haben, will *Hansemann* nicht anerkennen, indem er sagt, dass das Gros der Onkologen niemals an der epithelialen Herkunft dieser Geschwülste gezweifelt habe, und verweist in dieser Beziehung auf seine „Diagnose der bösartigen Geschwülste“, in der diese schlauchförmigen Carcinome der Epidermis abgebildet und beschrieben sind. In einer Erwiederung auf den Artikel *Hansemann*'s rechtfertigt *Krompecher* [3]) seine Nomenklatur damit, dass er den Namen Basalzellenkrebse nicht deshalb gewählt habe, weil sie von den Basalzellen ausgehen, sondern weil die gewucherten Basalzellen bei diesen Krebsen ihren Basalzellencharakter ständig beibehalten d. i. Nester, Stränge und Schläuche bilden, die aus Zellen bestehen, welche morphologisch den Basalzellen gleichen. Er will die Bezeichnung „Basalzellenkrebs“ auf morpho-

---

[1]) Berliner klinische Wochenschrift. 1907. Nr. 21.

[2]) Berliner klinische Wochenschrift. 1907. Nr. 23.

[3]) Berliner klinische Wochenschrift. 1907. Nr. 29.

logischer und nicht wie *Hansemann* irrtümlich glaubt, auf histogenetischer Grundlage aufgefasst haben. Erwähnung mögen dann hier noch die Ansichten finden, die in den Geschwulstwerken von *Borst* und *Ribbert* über die Natur der Basalzellencarcinome ausgesprochen sind. *Borst* hält die Mehrzahl dieser Geschwülste wieder für Endotheliome, und zwar hauptsächlich deshalb, weil sie nicht aus der Oberfläche und deren Anhangsgebilden ihren Ursprung nehmen, sondern nur sekundär mit ihnen verwachsen, gibt aber zu, dass ein Teil dieser Tumoren vielleicht primäre Talg- und Schweissdrüsentumoren sein mögen.

Ribbert fasst sie als Carcinome auf und wendet sich gegen die Annahme, dass sie aus den Retezellen ihren Ursprung nehmen. Er äussert sich nicht weiter über den Ort ihrer Herkunft (zit. nach *Borrmann*).

Ich gebe nun im Folgenden die Beschreibung eines Basalzellencarcinoms der Brusthaut; die rein kasuistische Mitteilung eines so beschaffenen Tumors scheint sich im Hinblick auf die Häufigkeit derartiger Beobachtungen zu erübrigen; die Veröffentlichung wurde im Hinblick auf mancherlei histologische Besonderheiten unternommen, die die Untersuchung des Falls ergab, sowie die aus diesen Besonderheiten sich ergebenden für die Auffassung und Stellung des Basalzellenkrebses uns wesentlich erscheinendem allgemeineren Gesichtspunkte. Der unserer Arbeit zu Grunde liegende Fall wurde als Einlauf dem hiesigen pathologischen Institut (M. I. 07. 372) zugesandt unter der Diagnose: „ulceriertes Stückchen der Brusthaut mit Narbe, (Cancroid) auf Boden eines alten Atheroms". Es handelte sich dabei um ein 2 qcm in der Länge sowie der Breite messendes Stückchen der Haut, das durch eine anscheinend in der Cutis zur Entwicklung gekommene Geschwulst von vielleicht Haselnussgrösse in den mittleren Partien kugelig aufgetrieben war. Die oberste Kuppe der Prominenz zeigt einen Defekt des Epithels von vielleicht Linsengrösse, der in eine kleine, kraterförmige, aber flache Gewebshöhle

führte. Die Ränder des kleinen Geschwürs zeigten Auflagerungen kleiner Blutschorfe. Von einer Narbe war an dem Gewebsstückchen nichts zu sehen. Bei senkrecht zur Oberfläche der Haut gelegten Schnitten erwies sich der Tumor als eine haselnussgrosse rundliche Einlagerung der Cutis; neben diesem Haupttumor fanden sich noch 2 kleinere, kleinerbsengrosse, ebenfalls rundliche Geschwülstchen, die jedoch durch Brücken von Tumorgewebe mit der Hauptgeschwulstmasse zusammenhingen. Die Tumormasse war von konzentrisch angeordneten Bindegewebslagen umgeben und so deutlich abgegrenzt. Über den seitlichen Partien der Geschwülste, die in den mittleren Teilen des Cutisgewebes lagen, konnte man bei Lupenbetrachtung die Papillen des Bindegewebes und den sie deckenden Plattenepithelüberzug in normaler Form und Ausdehnung nachweisen; nach der Höhe der Geschwulst zu nahmen dagegen die Bindegewebspapillen an Höhe ab, soweit, dass sie auf der höchsten Kuppe der Prominenz durch den unter ihnen zur Entwicklung gekommenen Geschwulstknoten abgeflacht und ganz verstrichen erschienen. Hier, auf der Kuppe der Prominenz zeigte auch der über dieselbe hinweggehende Epithelbelag deutlich eine Verschmälerung zu einem feinen weisslichen Streifen und war an der Stelle der höchsten Prominenz von der unter ihr liegenden Geschwulstmasse nicht mehr zu differenzieren. Auf einem Schnitt, der den oben erwähnten Defekt der Epidermis gerade traf, sah man die Geschwürshöhle oberflächlich in die weisslichen Geschwulstpartien hineinragen. Innerhalb der zentralen Partien der Geschwülstchen fielen bei Betrachtung etwas hellere, gelblich verfärbte, kleinstecknadelkopfgrosse Pünktchen auf, die eine weichere Konsistenz wie das umgebende Geschwulstgewebe zeigten und bei Druck comedonenartige Massen aus sich austreten liessen. Es wurden nun die verschiedenen Stücke des Tumors in Formalin fixiert, in Alkohol nachgehärtet und in Celloidin eingebettet. Die mikroskopische Untersuchung

geschah in Serien- sowie an Stufenschnitten. Bei der mikroskopischen Betrachtung bestehen die Geschwulstmassen aus länglich walzenförmig gebauten Zellbalken, die miteinander anastomosieren, sodass guirlandenartige Bildungen zu Stande kommen. Die Zellbalken bestehen aus nicht besonders grossen polygonalen Zellen; die periphere Zellschicht zeigt kubische sowie zylindrische Formen. Die Dicke der Zellbalken ist verschieden, man kann Balken die nur wenige Zelllagen im Durchmesser haben von dicken aus vielen Zelllagen zusammengesetzten unterscheiden. Die Zellbalken, die auf dem Querschnitt rundliche Form zeigen, lassen in den zentralen Partien auf dem Querschnitt rundliche, auf Tangentialschnitt schlauchförmige Lumina erkennen. Die um die Lumina kranzförmig angeordneten Zellen zeichnen sich von den übrigen Zellen der Zellbalken durch ihre Grösse sowie durch ihren chromatinärmeren Kern aus. Innerhalb der Lumina befinden sich nun an einigen Stellen aus feinen Tröpfchen bestehende Massen; es sieht so aus, als ob diese Massen von den um das Lumen angrenzenden Zellen gebildet worden wären; dafür spricht, dass man in einigen dieser Zellen noch in dem an das Lumen anstossenden Teil des Zellleibs feine Tröpfchen sehen kann; wir gehen daher nicht fehl, wenn wir die in den Lumina liegenden tröpfchenförmigen Einlagerungen als von den Zellen des hier tubulär wachsenden Carcinoms gebildete Sekretionsprodukte auffassen. An einigen Stellen finden sich nun in den Carcinomzellenbalken diese aus feinen Tröpfchen sich zusammensetzenden Sekretkugeln als grosse runde, auf Tangentialschnitten unregelmässig walzenförmige Körper; die diese Körper begrenzenden Zellen erscheinen nicht mehr kurz zylindrisch oder kubisch, sondern niedrig, flach, wie abgeplattet; man hat den Eindruck, als ob durch massenhaft gebildetes Sekret ein Druck auf die die Lumina bildenden Zellen ausgeübt würde, und diese so zu platten Gebilden deformiert würden, als ob das von den Zellen der Carcinomtubuli gebildete Sekret, da

es wegen Mangel abführender Wege nicht fortgeschafft werden kann, die das Sekret liefernden Zellen wieder zu Grunde richtet. Diese innerhalb der Carcinomzellenhaufen liegenden grösseren Sekretansammlungen waren es anscheinend, die, wie oben erwähnt, sich aus der Geschwulst als comedonenartige Pfröpfe herausdrücken liessen; denn andere für dieses Phänomen verantwortlich zu machenden Massen, wie zentrale Nekrosen, Erweichungen der Krebsmassen waren in unserm Fall nicht nachzuweisen. Wir finden also in der hier gegebenen Beschreibung des Tumors die Charakteristika des Basalzellencarcinoms, und zwar ist hier die hohe Ausdifferenzierung der dasselbe konstituierenden Zellen, seine Wachstumsart in Form echte Sekretion zeichender, schweissdrüsenähnlicher Schläuche bemerkenswert. Das Stroma zwischen den sich durchflechtenden, mit einander anastomosierenden, teilweise tubulär gebauten Zellbalken ist zellreich und zeigt Infiltration mit lymphocytären sowie plasmocytären Zellen; an einigen Stellen zeigt es eine weiche, aufgelockerte Beschaffenheit; hie und da finden sich stärkere Anhäufungen von Plasmazellen sowie von grösseren blutpigmenthaltigen Zellen; auch hyaline Entartung des Stromas ist zu beobachten. Erwähnenswert ist dann das Vorhandensein typischer Hornperlen innerhalb der länglich walzenförmig gebauten Carcinomzellenmassen; dieselben bestehen aus konzentrisch geschichteten Hornlamellen, charakterisieren sich als Horn durch ihr färberisches Verhalten bei v. *Gieson*-Färbung [1]) (dunkelgelbe-braungelbe Färbung), und finden sich gewöhnlich zentral in den Carcinomzellenbalken gelegen. Die um die Hornperlen gelegenen Zellen lassen ein verschiedenes Verhalten erkennen; im einzelnen sieht man Anhäufungen von typischen Keratohyalinkörnchen in Punkt- und Streifenform; in anderen Zellen finden sich rundliche kugelige Hohlräume von verschiedener Grösse, deren Füll-

---

[1]) Die Präparate waren in Formol fixiert, von der Ernst'schen Färbung wurde daher abgesehen.

material nicht näher definierbar ist. Die Bildung der kugeligen Hohlräume in den Zellen scheint so vor sich zu gehen, dass im Plasma derselben kleine runde Vacuolen auftreten; diese Vacuolen werden grösser und verdrängen den Kern in die peripheren Partien des Protoplasmas; schliesslich scheint vollständige Chromatolyse des Kerns einzutreten, und es resultiert an Stelle der Zellen ein grosser kugliger Hohlraum, der noch von einer eben sichtbaren schmalen Zone von Protoplasma konzentrisch umgeben wird. Es sind dies Bilder, wie sie sonst bei der vacuolären Degeneration von Plattenepithelien, besonders der sogenannten Stachelzellenschicht der Epidermis, zur Beobachtung kommen. Zwischen den einzelnen Zellen lassen sich jedoch hier keine Intercellularspalten und sie überbrückende Protoplasmafortsätze nachweisen, auch fand sich keine Andeutung von Fibrillenbildung in dem Protoplasma der Zellen. Gruppen derartiger vacuolär degenerierenden Zellen lassen sich auch sonst in den Zellbalken, auch an anderen Stellen wie in der Umgebung der konzentrisch geschichteten Hornlamellen beobachten. Es war also in unserem Fall zu typischer Hornbildung, wie sie sonst in typisch verhornenden Plattenepithelzellencarcinomen sich findet, sowie zur Degeneration, die im gewissen Sinne für die Basalzellenschicht der Epidermis charakteristisch ist, gekommen.

Von dem übrigen mikroskopischem Verhalten des Tumors sei erwähnt, dass derselbe bis in das Stratum papillare der Cutis sich entwickelt hatte und daselbst unter Abflachung der Papillen sich mit dem Oberflächenepithel z. T. in Form breiterer Zellzüge secundär in Verbindung gesetzt hat.

Das Interessante des hier kurz wiedergebenen histologischen Verhaltens meines Falles von Basalzellencarcinom scheint mir nun speziell in 2 Punkten zu liegen; in der Weiterbildung der Carcinomzellenbalken zu schweissdrüsenähnlichen Tubuli und in der Bildung von Sekret, das

morphologisch sich von dem in Schweissdrüssen sonst zu beobachtenden nicht unterscheidet, und in der Bildung von Horn, teils in Form typischer konzentrisch geschichteter Hornperlen, wie sie beim verhornenden Plattenepithelzellenkrebs Regel, und in gewissen Degenerationen der Einzelzellen, wie sie sonst in der oberen Schichte der Epidermis zur Beobachtung kommen. Was den ersten Punkt, Bildung von Tubuli betrifft, so ist dies bei den Basalzellenkrebsen ja bekannt; (schlauchförmiges Carcinom *Hansemann*'s); nicht beschrieben ist unseres Wissens dagegen die in den Zellen der Tubuli auftretende Sekretion und des Ausstossens des von den Zellen gebildeten Sekrets ins Lumen; hier kann daher von einem Stehenbleiben der Basalzellen auf einem unreifen Stadium in der carcinomatösen Wucherung nicht gesprochen werden; hier ist es zu einer weitgehenden Ausdifferenzierung der Carcinomzellen gekommen, die ihre in ihnen vorhandene Potenz, Schweissdrüsenbildner und Sekretbildner zu werden, in einer einigermassen der nomalen Entwicklung analogen Weise realisierten. Der zweite Punkt, die Hornbildung, erscheint uns in der gleichen Weise interessant; auch Hornbildung ist ja schon von *Krompecher* selbst in den Basalzellenkrebsen beobachtet worden. Er fasst jedoch (cf. oben) die in den Carcinomzellenhaufen sich findenden Hornmassen als R e s t e v o n E i n s t ü l p u n g e n d e s O b e r f l ä c h e n e p i t h e l s auf, die von den wuchernden Zellen des Carcinoms umwachsen, komprimiert und bis auf die sich erhaltenden Hornperlen zum Schwunde gebracht werden. Eine derartige Genese der Hornmassen ist in unserem Falle ausgeschlossen, da einerseits von atypischen Einstülpungen des Oberflächenepithels sich nichts nachweisen liess; andererseits die Hornperlen in einer Tiefe der Cutis innerhalb der carcinomatösen Zellbalken zur Beobachtung kamen, bis zu der atypisches Tiefenwachstum des Oberflächenepithels schlechterdings nicht vorkommt; auch auf Hornmassen in Resten von Haarbälgen

lassen sich die von uns beobachteten Hornbildungen nicht zurückführen, da in der ganzen Umgebung des Tumors keine Haare sich vorfinden; es bleibt also nur die Annahme einer Hornbildung von Seiten der Tumorzellen selbst in dem Sinne, dass einige der Carcinomzellen sich teilweise zu verhornenden Zellen umwandelten. Für das Vorkommen von Horn im Basalzellencarcinom eine Kombination zweier Carcinomformen in einer Geschwulst anzunehmen (wie *Borrmann* will, der seine diesbezüglichen Beobachtungen auf zwei verschiedene Epithelkeime zurückführt, die beide wuchern und je ein Carcinom bilden) scheint uns gezwungen, obwohl sie ja möglicherweise vorkommen kann. Wir sind also der Ansicht, dass den Carcinomzellen in unserem Fall auch die Fähigkeit innewohnte, sich nach der Richtung des hornbildenden Plattenepithels zu differenzieren; auf dieselbe Weise scheint sich das Auftreten von echten Hornbildungen generell in den Basalzellencarcinomen zu erklären. Wie ja wohl jetzt allgemein anerkannt wird, besteht die *Borrmann*'sche Anschauung für das Basalzellencarcinom zurecht, dass diese Krebse sich aus in der Embryonalzeit abgesprengten Epithelkeimen, die in das Corium verlagert sind, entwickeln; möglicherweise kann es sich auch um eine liegen gebliebene indifferente Epithelanlage früher embyonaler Zeiten handeln, die aus irgend einer Ursache sich nicht weiter entwickelt hat, die vielleicht infolge eines primären idioplastischen Fehlers der sie zusammensetzenden Zellen nicht in den normalen Gewebsverband einging. Es kann wohl beides vorkommen, wesentlich ist, dass so als Anlage zum Basalzellencarcinom Zellen angesehen werden können, denen eine gewisse Entwicklungsmöglichkeit zukommt (Choristome im Sinne *Albrecht*'s) und aus denen sich bei irgend einem Anlass Geschwulstbildungen entwickeln können. Für die morphologische Ausgestaltung des Basalzellencarcinoms scheint uns nun der Zeitpunkt der Lösung der embryonalen Zellen aus dem Gewebsverband von der grössten Wichtigkeit; „je früher eine Zelle aus dem or-

ganischen Verbande isoliert wird, desto grösser sind ihre Entwicklungsfähigkeiten *(Albrecht)*“ dieser Satz hat auch für die zum Ausgangspunkt der „Basalzellencarcinombildung“ werdenden verlagerten Epithelkeime Geltung. Die „onkogenetische Terminationsperiode“ *(Schwalbe)* ist für die Morphologie des Basalzellencarcinoms massgebend. Wenn eine Loslösung von Zellen vom Epithelverband zu einer Zeit erfolgt, wo bereits eine weitgehende Entwicklung des Oberhautepithels eingetreten ist, Schweissdrüsenanlagen, Haaranlagen gebildet sind, wird den abgelösten Zellen nur geringe Fähigkeit der Differenzierung innewohnen, die bei einer eventuellen carcinomatösen Wucherung sich nur in relativ engen Grenzen z. B. in der Richtung zur Bildung der Schweissdrüsen bewegen können; es werden also im konkreten Falle Bilder sich vorfinden, wo auf embryonalen Standpunkt verbliebene Basalzellenformationen und eventuell schweissdrüsenähnliche Bildungen vorhanden sind. Anders wird es in den Fällen sein, wo die Isolierung der Epithelkeime zu einer früheren Periode erfolgte, etwa zu einer Zeit, wo die Oberhaut noch nicht die Bildung ihrer Anhangsprodukte bewirkt hatte; hier sind die in den losgelösten Zellen vorhandenen Entwicklungsfähigkeiten und Differenzierungsqualitäten viel grössere, hier wird also dementsprechend das histologische Bild der Carcinombildung, wenn die Gelegenheit für die Zellen, diese ihre Entwicklungsqualitäten zu realisieren, günstig ist, viel mannigfacher gestaltet sein können; es werden also im konkreten Fall Schweissdrüsenanlagen, Haaranlagen, speziell auch Hornbildungen zu Stande kommen können. Es erscheint uns demnach sicher, dass ein Grund wenigstens für die Ausbildung verschiedener histologischer Formationen in den sogenannten Basalzellencarcinomen durch die Abtrennungsperiode der Carcinomanlage aus dem Epithelverband gegeben ist; wie weit allerdings die Zellen diese in ihnen vorhandene Entwicklungsqualitäten realisieren, wird auch

noch ausserdem von äusseren Momenten, (mechanischen, chemisch-physikalischen Einflüssen der Nachbarzellen und sonstigen auslösenden Faktoren) abhängig sein. Innere, den Geschwulstzellen immanente, von der Zeit ihrer Embryonalabsprengung abhängige endogene Momente kombinieren sich auch bei der Basalzellencarcinombildung mit äusseren, in ihrer Wirkung vorläufig noch wenig aufgeklärten; uns erschien es wesentlich, an der Hand unseres Falles, der verschiedene Entwicklungsmöglichkeiten des Oberflächenepithels, Hornbildung und Schweissdrüsenbildung mit echter Sekretion von Seite der Tubuli bildenden Carcinomzellen, kombiniert zeigte, das Vorkommen der verschiedenen epithelialen Formationen in den „Basalzellenkrebsen" auf die verschiedenen, von der Periode der Abtrennung abhängigen Entwicklungs- und Differenzierungspotenzen der Zellen zurückzuführen.

Zum Schlusse gestatte ich mir, Herrn Professor *Borst* für die gütige Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie die Übernahme des Referats meinen verbindlichsten Dank zum Ausdruck zu bringen. Herrn Privatdozent Dr. *Schmincke* bin ich für die Unterstützung die er mir bei Abfassung der Arbeit leistete, zu grossem Danke verpflichtet.

Lebenslauf.

Ich, Kiroku Mizokuchi, japanischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 3. November 1876 in der Provinz Saga, Japan. Nach Beendigung meines Gymnasialstudiums in Saga besuchte ich seit September 1896 die kaiserliche Medizinschule zu Okayama und erwarb daselbst im Januar 1901 die Approbation als praktischer Arzt. Hierauf war ich fünf Jahre als Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung der medizinischen Fakultät zu Fukuoka tätig. Seit dem Wintersemester 1906 habe ich an der hiesigen Universität Medizin studiert. Die vorliegende Arbeit habe ich im Sommersemester 1907 unter der Leitung von Herrn Professor *Borst* im pathologischen Institut zu Würzburg ausgeführt.

